194

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner)

Weitere Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung der Katalyse des Wasserstoffsuperoxyds

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

FERDINAND STABINGER
appr. Zahnarzt
aus Oberalm/Hallein (Ostmark)

MEDICAL LIBRARY

Halle (Saale) 1940

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0444

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner)

Weitere Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung der Katalyse des Wasserstoffsuperoxyds

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

FERDINAND STABINGER
appr. Zahnarzt
aus Oberalm/Hallein (Ostmark)

Halle (Saale) 1940

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 31

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. O. Geßner

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Heinroth

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juli 1940

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSÜBERSICHT.

Seite

I. Einleitung 5

II. Experimenteller Teil 5

1. Versuchsanordnung 5

2. Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Blutes 8

a) Pharmaka ohne hemmenden Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2 8

b) Pharmaka mit gering bis mäßig hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2 . . . 8

c) Pharmaka mit stark hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2 9

3. Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Leberpulvers 12

a) Pharmaka ohne hemmenden Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2 12

b) Pharmaka mit gering bis mäßig hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2 . . . 13

c) Pharmaka mit stark hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2 14

4. Hemmende Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Speichels 18

III. Untersuchungen über die Toxizität von Natriumazid . . 21

IV. Besprechung der Versuchsergebnisse 22

V. Zusammenfassung 24

I. EINLEITUNG.

Wasserstoffsuperoxyd (H_2O_2) wird überall da, wo es mit Katalase in Berührung kommt, so z. B. in blutenden und eiternden Wunden, aber auch durch den Speichel in der Mundhöhle, unter Abspaltung von molekularem Sauerstoff nach der Gleichung

$$2\ H_2O_2 = 2\ H_2O + O_2$$

katalytisch zersetzt. Es wäre daher, insbesondere für die Verwendung des H_2O_2 als Mundspül- und Gurgelmittel, wünschenswert, Pharmaka zu besitzen, die die katalytische Zersetzung (= Katalyse des H_2O_2) verhindern und dadurch die aktiv oxydierende Wirkung des H_2O_2 verstärken.

Diese Frage ist auf Veranlassung von Herrn Prof. Geßner schon von W. Bornemann[1]) experimetell untersucht worden.

Bornemann kam auf Grund seiner Versuche mit Blut und Leberkatalase zu dem Ergebnis, daß aus der Reihe der von ihm geprüften Pharmaka außer der sehr giftigen und keinesfalls therapeutisch verwendbaren Blausäure nur das Natriumazid (NaN_3) die Katalase ausreichend zu hemmen vermag. Bornemann hat aber wegen der Giftigkeit dieser Substanz starke Bedenken geäußert, das NaN_3 zur therapeutischen Verwendung zu empfehlen.

Mir wurde von Herrn Prof. Geßner die Aufgabe gestellt, die Untersuchungen von Bornemann fortzusetzen und nach weiteren Pharmaka zu suchen, welche die Katalase hemmen. Ferner sollte, falls sich keine besseren katalasehemmenden Pharmaka als NaN_3 finden lassen würden, die Frage geprüft werden, ob NaN_3 nicht doch therapeutisch als Zusatz zu H_2O_2 zu verwenden sein würde.

Die Untersuchungen sollten wie bei Bornemann mit Blut und Leberkatalase, außerdem aber, was Bornemann nicht geprüft hatte, mit Speichel ausgeführt werden. Gerade diese Untersuchungen mit Speichel schienen deswegen besonders angebracht, weil für die Verwendung von H_2O_2 als Mundspülflüssigkeit und Gurgelmittel eine Katalasehemmung und eine dadurch bedingte Steigerung der aktiv oxydierenden Wirkung des H_2O_2 von besonderer Bedeutung sein mußte.

II. EXPERIMENTELLER TEIL.

1. Versuchsanordnung.

Die Versuchsanordnung wurde von Bornemann übernommen und soll, obwohl sie bei Bornemann ausführlich beschrieben worden ist, noch einmal in ihren wesentlichen Punkten aufgeführt werden.

---

[1]) W. Bornemann: Inaugural-Dissertation, Halle (Saale) 1938.

Die Versuche, bei denen ich Blut als Katalaseträger verwendete, wurden mit einer mit Aqua destillata angesetzten Lösung von defibriniertem Rinderblut ausgeführt. Auch alle übrigen Lösungen wurden mit Aqua destillata angesetzt.

Den einzelnen Versuch stellte ich folgendermaßen an: Ich nahm 5 ccm der Blutlösung bzw. Leberpulversuspension bzw. Speichellösung und mischte sie mit 5 ccm der jeweiligen Pharmakonlösung. Diesem Gemisch setzte ich 0,1 ccm von einer 10%igen H_2O_2-Lösung [1]) zu. Nach gutem Durchmischen wurden die Reagenzgläser sofort in ein Wasserbad gebracht, wo sie bei gleichbleibender Temperatur von 37° C zwischen 5 Min. und 10 Stunden belassen wurden. Nachdem ich die Gläser aus dem Wärmebad entfernt hatte, wurde der Inhalt in ein Titrierkölbchen gebracht und nach der jodometrischen Methode der Gehalt an Wasserstoffsuperoxyd bestimmt.

Die Ansatzkonzentrationen betrugen bei Blut 2 % [2]), bei Leberpulversuspension 0,2 % und bei Speichel 40 %. Die verschiedenen Konzentrationen von Blut, Leberpulver und Speichel erklären sich aus dem Bestreben, Lösungen mit ungefähr demselben Katalasegehalt zu haben. Die Konzentration von H_2O_2 war in jeder Versuchsreihe konstant = rund 0,1 %. Durch die Mischung von je 5 ccm Blutlösung bzw. Leberpulversuspension bzw. Speichellösung und 5 ccm Pharmakonlösung wurden die Endkonzentrationen nur halb so hoch als die Ansatzkonzentrationen. Daher wurden alle Pharmakonlösungen doppelt so stark angesetzt, als die Endkonzentrationen betragen sollten. Die in den Tabellen angegebenen Konzentrationen sind durchweg Endkonzentrationen. Ein allgemeines Beispiel dafür:

5 ccm 2%ige Blutlösung in Aqua dest.
5 ccm 1%ige Pharmakonlösung in Aqua dest.
0,1 ccm 10%ige H_2O_2-Lösung in Aqua dest.

Nach der Mischung betrugen die Endkonzentrationen:

Blut	= 1 %
Pharmakon	= 0,5 %
H_2O_2	= 0,1 %

Streng genommen wichen die Konzentrationen von den angegebenen Werten etwas ab, da die Mischung nach Zugabe von 0,1 ccm 10%igem H_2O_2 nicht genau 10,0 sondern 10,1 ccm betrug, und dadurch die Konzentrationen etwas geringer als angegeben sind. Da die entstandenen geringen Konzentrationsänderungen aber praktisch keine Rolle spielen und besonders die H_2O_2-Konzentration in jeder Versuchsreihe konstant blieb, können die Abweichungen unberücksichtigt bleiben.

---

[1]) Die Konzentration der H_2O_2-Lösung war nicht absolut genau 10 %, aber in den einzelnen Versuchsreihen konstant!

[2]) Blutlösung = 2 Teile defibriniertes Rinderblut + 98 Teile Aqua destillata.

Folgende Übersicht erläutert die Versuchsreihen:

a) Hauptversuch: Blut bzw. Leberpulver bzw. Speichel als Katalaseträger + Pharmakon + H_2O_2.

b) Kontrolle 1: Pharmakon + H_2O_2 (ohne Blut bzw. Leberpulver bzw. Speichel).

c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (ohne Blut bzw. Leberpulver bzw. Speichel und ohne Pharmakon).

d) Kontrolle 3: H_2O_2 + Blut bzw. Leberpulver bzw. Speichel (ohne Pharmakon).

e) Kontrolle 4: Blut bzw. Leberpulver bzw. Speichel + Pharmakon (ohne H_2O_2).

Die Versuche sind in den Tabellen in derselben Reihenfolge enthalten, wie in obiger Übersicht. Nur die Kontrolle 4 ist in den Tabellen weggelassen worden, da sie ausschließlich der Feststellung diente, ob zwischen Pharmakon und Blut bzw. Leberpulver bzw. Speichel eine Reaktion stattfand, und weil sie für die Beurteilung der Hauptversuche im übrigen bedeutungslos war.

Die Proben wurden während des Verbleibens im Wärmbad beobachtet, um Gasentwicklung und etwa eintretende Verfärbungen feststellen zu können.

Die Bestimmung des H_2O_2-Gehaltes nahm ich nach der jodometrischen Methode vor, da die Kaliumpermanganatmethode einerseits wegen der Rot- oder Braunfärbung (Blut), andererseits wegen der Anwesenheit von organischen Substanzen (Blut, Leberpulver, Speichel) praktisch undurchführbar war.

Treadwell[3]) gibt als Grundlage für die jodometrische Methode die Gleichung $H_2O_2 + 2KJ = H_2O + K_2O + J_2$ an. Im einzelnen führte ich die Titration nach der im Arzneibuch[4]) angegebenen Vorschrift zur Bestimmung des %-Gehaltes des Hydrogenium peroxydatum solutum aus. Gegenüber der Arzneibuchmethode wurden folgende Änderungen vorgenommen:

Die Zeit zwischen dem Ansäuern mit Schwefelsäure, dem Beifügen von Kaliumjodid und der Titration kürzte ich von 30 Min. auf 15 Min. ab. Um Kaliumjodid zu sparen, nahm ich statt 1 g nur 0,7 g, was die Titrationswerte, wie schon Bornemann gezeigt hatte, nicht im geringsten änderte.

Die Titration führte ich mit einer n/10-Natriumthiosulfat-Lösung aus, die wöchentlich einmal mit n/10-Kaliumpermanganat eingestellt wurde. Eine häufigere Kontrolle erschien mir überflüssig, da nach Treadwell der Titer einer n/10-$Na_2S_2O_3$-Lösung innerhalb von 8 Monaten sich nicht ändert. Als Indikator wurde jeder Probe 1 ccm einer 1%igen Stärkelösung zugesetzt. Die absolute H_2O_2-Menge wurde durch Multiplikation der zugesetzten ccm n/10-Natriumthiosulfat mit dem im

---

[3]) F. P. Treadwell, Analytische Chemie 1917, S. 577.

[4]) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 1926, S. 354.

Arzneibuch angegebenen Faktor 0.001701 ermittelt. Die H_2O_2-Werte in den Tabellen sind in g% angegeben.

Bei jedem Einzelversuch wurden stets 2 gleiche Proben angesetzt und titriert, um Kontrollwerte zu haben.

Da die Titration jeder Probe ungefähr 10 Min. in Anspruch nahm, wurden die Einzelproben in einem Zeitabstand von 15 Min. angesetzt und ins Wasserbad gebracht und auch in den gleichen Abständen herausgenommen und titriert. Dadurch erreichte ich genau gleiche Beobachtungszeiten.

2. Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Blutes.

a) Pharmaka ohne hemmenden Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2:

Aus der Gruppe der Pharmaka, die experimentell geprüft wurden, gehören hierher:

Harnstoff	10%ig
Glykokoll	10%ig
Traubenzucker	5%ig
Coffein.-Natrium salicyl.	5%ig
Natriumfluorid	2%ig
Antipyrin	1%ig
Acetanilid	1%ig

Diese Pharmaka zeigten selbst in den höchsten oben angegebenen Konzentrationen[5]) entsprechend der Löslichkeit der einzelnen Substanzen, und selbst nach der kürzesten Beobachtungszeit von 5 Min. eine derart geringe Hemmung der Katalase, daß von dem ursprünglich enthaltenen H_2O_2 nur mehr rund 0.3 % bis 0.9 % unzerstört vorhanden waren, was praktisch eine völlige katalytische Zerstörung des H_2O_2 bedeutet. Diese Pharmaka schieden deshalb als Mittel zur Verstärkung der aktiv oxydierenden Wirkung des H_2O_2 von vornherein aus.

b) Pharmaka mit gering bis mäßig hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2:

Die nächste Reihe von Pharmaka, die zwar schon eine gewisse, aber für den erwünschten Zweck nicht ausreichende Hemmung der katalytischen Zersetzung des H_2O_2 bewirkten, sei im Folgenden kurz erläutert. Die Beobachtungszeit war wieder 5 Minuten.

Rhodanammonium bewirkte in 10%iger Konzentration eine starke Ausflockung und konnte daher in dieser hohen Konzentration nicht verwendet werden. In 1%iger Lösung war die Hemmung noch

[5]) Es sind nur die höchsten Konzentrationen angegeben, da alle geringeren ebenso unwirksam waren.

so stark, daß 51 % der zugefügten H_2O_2-Menge in 5 Minuten erhalten blieben.

Formaldehyd war 5%ig verwendet worden, und es waren noch 38 % H_2O_2 unzerstört geblieben.

Acetaldehyd war in der Wirkung noch schwächer. In 1%iger Konzentration konnte er nur mehr 13 % des H_2O_2 unzerstört erhalten.

Cystein konnte in derselben Konzentration nur noch 11 % der ursprünglichen H_2O_2-Menge vor der Katalyse bewahren.

Die weiteren Pharmaka dieser Reihe: Kaliumchlorat, Natriumphosphat, Borax, bernsteinsaures Natrium, Kaliumacetat, thiodiglykolsaures Calcium, Pyramidon, Benzaldehyd, Rivanol und Azorhodan waren in der Katalasehemmung so schwach, daß nur 1 % bis 3 % der H_2O_2-Menge erhalten blieben, d. h. sie waren praktisch fast wirkungslos.

---

c) Pharmaka mit stark hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2:

Als erstes Pharmakon habe ich die Bernsteinsäure untersucht, die eine gute Hemmung der Katalase zeigte. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

Versuche mit Bernsteinsäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Bernsteinsäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	15 Min.	30 Min.
a) Hauptversuch: Blut + Bernsteinsäure + H_2O_2	3 : 100	0,1079	0,1079	0,1081
	1 : 100	0,0947	0,0935	0,0944
	1 : 250	0,0543	0,0492	0,0500
	1 : 500	0,0043	0,0038	—
b) Kontrolle 1: Bernsteinsäure + H_2O_2 ohne Blut	3 : 100	0,1108	0,1101	0,1099
	1 : 100	0,1108	0,1108	0,1096
	1 : 250	0,1060	0,1054	0,1073
	1 : 500	0,1051	0,1093	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1114	0,1106	0,1106
d) Kontrolle 3: Blut + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0013	0,0013	0,0010

Das nächste untersuchte Pharmakon war die Propionsäure, die erst in einer Konzentration von 5 % ab eine ausreichende Hemmung hervorrief, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2.
Versuche mit Propionsäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Propionsäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 Std.
a) Hauptversuch: Blut + Propionsäure + H_2O_2	10 : 100	0,1105	0,1084	0,1029	0,1026
	5 : 100	0,1035	0,1076	0,1059	0,1051
	1 : 100	0,0899	0,0923	0,0722	0,0523
	1 : 250	0,0024	0,0018	—	—
	1 : 500	0,0013	—	—	—
	1 : 1000	0,0010	—	—	—
b) Kontrolle 1: Propionsäure + H_2O_2 ohne Blut	10 : 100	0,1109	0,1102	0,1097	0,1106
	5 : 100	0,1096	0,1093	0,1095	0,1095
	1 : 100	0,1075	0,1041	0,1046	0,1059
	1 : 250	0,1057	0,1046	—	—
	1 : 500	0,1057	—	—	—
	1 : 1000	0,1075	—	—	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1112	0,1110	0,1114	0,1109
d) Kontrolle 3: Blut + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0014	0,0013	0,0012	0,0013

Eine weitere gesättigte Fettsäure, die Essigsäure, bewirkte in 5%iger Konzentration, daß nach 5 Min. noch die ganze ursprünglich zugegebene H_2O_2-Menge vorhanden war, also völlige Hemmung der Katalase vorlag. In 1%iger Konzentration blieben 85 % des H_2O_2 erhalten. Bei 0,4 % Essigsäure-Gehalt fiel der Wert des unzerstörten H_2O_2 auf 29 % ab. Über die Einzelheiten der Versuche gibt Tabelle 3 eine genaue Übersicht.

Tabelle 3.
Versuche mit Essigsäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Essigsäure-Konzentr.-	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	30 Min.	1 Std.	6 Std.
a) Hauptversuch: Blut + Essigsäure + H_2O_2	10 : 100	0,1116	0,0974	0,0941	0,0911
	5 : 100	0,1035	0,0925	0,0895	0,0858
	1 : 100	0,0850	0,0621	0,0610	0,0539
	1 : 250	0,0296	—	—	—
b) Kontrolle 1: Essigsäure + H_2O_2 ohne Blut	10 : 100	0,1064	0,1064	0,1062	0,1058
	5 : 100	0,1075	0,1064	0,1062	0,0990
	1 : 100	0,1062	0,1041	0,1063	0,0843
	1 : 250	0,1058	—	—	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1049	0,1041	0,1032	0,0998
d) Kontrolle 3: Blut + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0013	0,0012	0,0010	0,0008

Nachdem schon zwei Pharmaka aus der Fettsäurereihe gute Ergebnisse gezeigt hatten, ging ich zu dem Homologon mit geringstem C-Gehalt, der Ameisensäure über, um die Wirkung auf die Katalase des Blutes zu prüfen. Die Ameisensäure hemmte die Katalase sehr gut. Aus diesem Grunde wurden damit auch zahlreiche Versuche ausgeführt. Die Versuche zeigen, daß durch die Ameisensäure bis zu einer Konzentration von 0,05 % die Katalase noch vollständig gehemmt wurde, so daß nach 5 Min. noch die gesamte H_2O_2-Menge wiedergefunden wurde. Die hemmende Wirkung nahm auch im Verlaufe von 5 Stunden nur in geringem Ausmaße ab: bei einer Ameisensäure-Konzentration von 0,1 % war nach 15 Min. noch die gesamte H_2O_2-Menge unzerstört. Nach 30 Min. fiel der Wert auf 98 %, nach 1 Stunde waren noch 96 % und nach 5 Stunden noch 83 % der ursprünglichen H_2O_2-Menge vorhanden. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Versuchsreihe mit Ameisensäure zusammengestellt.

Tabelle 4.

Versuche mit Ameisensäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Ameisensäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 Std.	5 Std.
a) Hauptversuch: Blut + Ameisensäure + H_2O_2	10 : 100	0,1024	0,1094	—	—	—
	5 : 100	0,1014	0,1045	—	—	—
	1 : 100	0,1002	0,1032	0,1025	0,0957	0,0813
	1 : 250	0,1032	0,1004	—	—	—
	1 : 500	0,1037	0,0999	0,1006	0,0955	0,0800
	1 : 1000	0,1037	0,1004	0,0979	0,0955	0,0825
	1 : 1500	0,1002	0,0947	0,0988	0,0844	0,0800
	1 : 2000	0,1008	0,0944	0,0931	—	—
	1 : 3000	0,0882	0,0764	—	—	—
	1 : 5000	0,0794	0,0612	—	—	—
b) Kontrolle 1: Ameisensäure + H_2O_2 ohne Blut	10 : 100	0,1042	0,1094	—	—	—
	5 : 100	0,1013	0,1086	—	—	—
	1 : 100	0,1045	0,1081	0,1053	0,1061	0,1008
	1 : 250	0,1042	0,1057	—	—	—
	1 : 500	0,1053	0,1057	0,1068	0,1070	0,1021
	1 : 1000	0,1053	0,1048	0,1076	0,1070	0,0996
	1 : 1500	0,1078	0,1061	0,1070	0,1094	0,0988
	1 : 2000	0,1070	0,1039	0,1075	—	—
	1 : 3000	0,1086	0,1061	—	—	—
	1 : 5000	0,1086	0,1078	—	—	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1032	0,1059	0,1062	0,1041	0,0998
d) Kontrolle 3: Blut + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0016	0,0012	0,0012	0,0010	0,0008

3. Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Leberpulvers.

Nach den Versuchen mit Blut wurde die hemmende Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Katalase der Leber geprüft, die bekanntlich einen besonders hohen Gehalt an Katalase besitzt.

Die Untersuchungen mit Leberkatalase wurden bei Bornemann nur vergleichsweise mit 2 Pharmaka durchgeführt. Ich habe eine Reihe von Pharmaka, die bereits auf ihre Wirksamkeit auf die Katalase des Blutes untersucht worden waren, auch mit Leberkatalase geprüft.

Das Leberpulver war aus Pferdeleber hergestellt. Es wurde dasselbe Leberpulver verwendet, das schon Bornemann bei seinen Versuchen benutzt hatte. Im Folgenden sei die Herstellung des Leberpulvers nochmals beschrieben:

Frische Pferdeleber (1 kg) wurde durch 15 Min. langes Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung von der Vena portae aus vom Blut befreit. Dann wurde die Leber zermahlen und durch ein Koliertuch gepreßt. Die so gewonnene Masse wurde nun mit 2 Teilen 96%igem Alkohol bei 0° C gemischt. Dieses Gemisch wurde durch ein Doppelfilter filtriert und der Rückstand luftgetrocknet, danach im Mörser zermahlen und das so erhaltene Pulver im Vakuumexsikkator über konzentrierter H_2SO_4 vollständig getrocknet und im Dunkeln aufbewahrt.

Dieses Leberpulver erwies sich nach einer Aufbewahrungszeit von 2 Jahren [6]) noch als voll wirksam.

Die Nachprüfung des Katalasegehaltes ergab noch dieselbe Wirksamkeit auf H_2O_2, d. h. eine etwa 10fach stärkere als Blut [7]). Um die Wirksamkeit des Pulvers nach Möglichkeit gleichmäßig zu gestalten, wurde für jeden Versuch die Suspension frisch aus dem im Exsikkator aufbewahrten Leberpulver hergestellt.

Das Pulver habe ich zuerst mit etwas Aqua destillata im Mörser angerieben und dann nach Zusatz des fehlenden Aqua dest. im Maßkolbchen 1 Stunde lang häufig geschüttelt, um eine möglichst weitgehende Auflösung zu erreichen. Danach wurde die Suspension zentrifugiert, und mit der so erhaltenen, ziemlich klaren Flüssigkeit führte ich die Versuche aus.

a) Pharmaka ohne hemmenden Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2:

Mit Leberkatalase erzielte ich in dieser Gruppe von Pharmaka fast genau dieselben Ergebnisse wie mit Blut. Die Werte der nach einer

[6]) Das Pulver war im Mai 1938 hergestellt und seitdem im Exsikkator bei Zimmertemperatur dunkel aufbewahrt worden.

[7]) 0,2 g Leberpulver auf 100 ccm Aqua destillata.

Beobachtungszeit von 5 Min. erhalten gebliebenen H_2O_2-Menge in % der ursprünglichen Mengen sind im Folgenden kurz angeführt:

Harnstoff	10 %ig = 0,6 %	der ursprünglich zugesetzten H_2O_2-Menge
Glykokoll	10 %ig = 0,7 %	
Traubenzucker	5 %ig = 0,6 %	
Kaliumacetat	5 %ig = 0,8 %	
Natriumfluorid	2 %ig = 0,6 %	
Antipyrin	1 %ig = 0,5 %	
Thiodiglykols. Calcium	1 %ig = 0,8 %	
Acetanilid	0,4 %ig = 0,7 %	
Phenacetin	0,03%ig = 0,8 %	

Bei allen genannten Pharmaka war demnach eine hemmende Wirkung auf die Katalase selbst bei den höchsten Konzentrationen und der kürzesten Beobachtungzeit praktisch nicht vorhanden, da über 99 % der zugesetzten H_2O_2-Menge schon nach 5 Min. verschwunden waren.

---

b) Pharmaka mit gering bis mäßig hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2:

Pyramidon hemmte in 1%iger Lösung die Katalase nur in so geringem Maße, daß nach 5 Min. noch 1,7 % der anfänglichen H_2O_2-Menge vorhanden war.

Coffeinum-Natrium salicylicum hemmte in 5%iger Konzentration ebenfalls nur gering, und zwar so, daß nur 1 % der ursprünglichen H_2O_2-Menge erhalten blieb.

Kaliumchlorat ergab, 5%ig verwendet, eine geringe Hemmung der Katalase. Nach 5 Min. waren 2 % der H_2O_2-Menge unzerstört.

Anaesthesin wurde in 0.05%iger Konzentration geprüft. Dabei blieben nach 5 Min. noch 6.8 % der zugegebenen H_2O_2-Menge erhalten. Höhere Konzentrationen konnten wegen der geringen Wasserlöslichkeit leider nicht geprüft werden. Immerhin ist die hemmende Wirkung der niedrigen Anaesthesin-Konzentration als erheblich zu bezeichnen.

Natriumnitrat wurde in 2 Konzentrationen und 2 verschieden langen Beobachtungszeiten geprüft. Bei einer Konzentration von 10% $NaNO_3$ waren nach 5 Min. noch 79 % H_2O_2, nach 10 Min. noch 1 % H_2O_2 erhalten geblieben. Bei 1 % $NaNO_3$ blieben nach 5 Min. nur 11 %, nach 10 Min. nur 1,4 % der zugesetzten H_2O_2-Menge unzerstört.

---

c) Pharmaka mit stark hemmendem Einfluß auf die katalytische Zersetzung des H_2O_2:

Zuerst wurden mit NaN_3 sämtliche Versuche mit allen Konzentrationen und Einwirkungszeiten, die Bornemann mit Blut ausgeführt hatte, mit Leberkatalase nachgeprüft.

Dabei wurde die Beobachtung gemacht, daß die Werte der Kontrolle 1 Tabelle 5 wesentlich unter den Werten lagen, die Bornemann bei seinen Versuchen mit Blut für dieselbe Kontrolle angegeben hatte[8]). Die Werte waren um so kleiner, je höher die NaN_3-Konzentrationen und je länger die Beobachtungszeiten waren. Dies kann nur

Tabelle 5.
Versuche mit Natriumazid.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	NaN_3-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 30 Min.	1 Std.	2 Std.	5 Std.	10 Std.
a) Hauptversuch: Leberpulversusp. + NaN_3 + H_2O_2	1 : 100	0,0964	0,1085	0,0911	0,1003	0,0924
	1 : 1 000	0,0913	0,1085	0,0861	0,0903	0,0945
	1 : 1 500	0,0913	0,1097	0,0918	0,0925	0,0977
	1 : 2 000	0,0924	—	—	—	—
	1 : 5 000	0,0919	—	—	—	—
	1 : 10 000	0,0928	—	—	—	—
	1 : 20 000	0,0975	—	—	—	—
	1 : 30 000	0,0879	—	—	—	—
	1 : 50 000	0,0833	—	—	—	—
b) Kontrolle 1: NaN_3 + H_2O_2 ohne Leberpulversuspension	1 : 100	0,0019	0,0008	0,0011	0,0007	0,0008
	1 : 1 000	0,0527	0,0574	0,0249	0,0336	0,0009
	1 : 1 500	0,0693	0,0659	0,0638	0,0317	0,0737
	1 : 2 000	0,0746	—	—	—	—
	1 : 5 000	0,0833	—	—	—	—
	1 : 10 000	0,0898	—	—	—	—
	1 : 20 000	0,0919	—	—	—	—
	1 : 30 000	0,0859	—	—	—	—
	1 : 50 000	0,0977	—	—	—	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,0949	0,1034	0,0915	0,1005	0,0968
d) Kontrolle 3: Leberpulversuspension + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0010	0,0012	0,0012	0,0005	0,0007

[8]) In den Original-Protokollen von Bornemann sind die Werte der Kontrolle 1 den von mir gefundenen Werten nahezu gleich. Leider sind aber diese Werte in seiner Dissertation selbst nicht wiedergegeben worden.

so erklärt werden, daß NaN_3 und H_2O_2 chemisch miteinander reagieren. Die Nachprüfung ergab, daß sich in dem Gemisch NaN_3 + H_2O_2 salpetrige Säure und Salpetersäure nachweisen ließen. Die Analyse, ob es sich um salpetrige Säure oder Salpetersäure allein handelt, wurde nicht ausgeführt, da es nur darauf ankam, festzustellen, ob zwischen NaN_3 und H_2O_2 überhaupt eine Reaktion stattfindet.

Daraus erklärt sich auch die Erscheinung, daß bei höheren NaN_3-Konzentrationen mehr H_2O_2 zerstört wird als bei niedrigeren NaN_3-Konzentrationen. Um die Stickstoffwasserstoffsäure zu salpetriger Säure oder Salpetersäure zu oxydieren, wird natürlich bei einer größeren Menge NaN_3 auch mehr H_2O_2 verbraucht.

Dann prüfte ich noch die in ihrer Wirkung auf die Katalase des Blutes schon als stark hemmend gefundenen Pharmaka auch auf ihre Wirkung auf die Katalase des Leberpulvers.

Bernsteinsäure konnte in 3%iger Lösung die Katalase gut hemmen. Die Wirkungsdauer war allerdings beschränkt. Nach 5 Min. war noch die gesamte zugesetzte H_2O_2-Menge vorhanden, nach 15 Min. fiel der Wert auf 98 % der ursprünglichen H_2O_2-Menge ab, und nach 30 Min. konnte ich nur noch 76 % der H_2O_2-Menge nachweisen. Höhere Bernsteinsäure-Konzentrationen konnten wegen der geringen Löslichkeit dieser Säure nicht untersucht werden. 1%ige Bernsteinsäure war sehr schwach wirksam. Nach 5 Min. waren nur noch 4,15 % des H_2O_2 unzerstört und nach 15 Min. sogar nur noch 1,38 %. Siehe Tabelle 6.

Tabelle 6.
Versuche mit Bernsteinsäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Bernsteinsäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	15 Min.	30 Min.
a) Hauptversuch · Leberpulversusp.	3 : 100	0,1090	0,1076	0,0828
	1 : 100	0,0045	0,0015	0,0015
+ Bernsteinsäure	1 : 250	0,0038	0,0023	0,0015
+ H_2O_2	1 : 500	0,0045	0,0016	0,0011
b) Kontrolle 1: Bernsteinsäure	3 : 100	0,1077	0,1073	0,1059
	1 : 100	0,1084	0,1094	0,1046
+ H_2O_2 ohne	1 : 250	0,1059	0,1043	0,1036
Leberpulversusp.	1 : 500	0,1063 .	0,1051	0,1073
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1084	0,1090	0,1084
d) Kontrolle 3: Leberpulversusp. + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0014	0,0012	0,0009

Propionsäure hatte in der verhältnismäßig hohen Konzentration von 10 % eine stark hemmende Wirkung. Sie vermochte die Katalase 1 Std. lang vollständig zu hemmen. Bei 5 % Propionsäure waren nach 1 Std. noch 66 % H_2O_2 vorhanden. In noch geringeren Propionsäure-Konzentrationen fiel der Wert der unzerstörten H_2O_2-Menge nach 5 Min. schon auf nur rund 1 % der ursprünglichen H_2O_2-Menge, was fast einer vollständigen Zerstörung des Wasserstoffsuperoxyds gleichkommt. Siehe Tabelle 7.

Tabelle 7.

Versuche mit Propionsäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Propionsäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 Std.
a) Hauptversuch: Leberpulversusp. + Propionsäure + H_2O_2	10 : 100	0,1076	0,1079	0,1084	0,1079
	5 : 100	0,0990	0,0816	0,0733	0,0720
	1 : 100	0,0017	0,0020	—	—
	1 : 250	0,0025	0,0019	—	—
	1 : 500	0,0031	0,0019	—	—
	1 : 1000	0,0028	0,0017	—	—
b) Kontrolle 1: Propionsäure + H_2O_2 ohne Leberpulversusp.	10 : 100	0,1073	0,1093	0,1095	0,1079
	5 : 100	0,1089	0,1073	0,1084	0,1055
	1 : 100	0,1087	0,1079	—	—
	1 : 250	0,1079	0,1036	—	—
	1 : 500	0,1073	0,1059	—	—
	1 : 1000	0,1094	0,1041	—	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1054	0,1058	0,1062	0,1079
d) Kontrolle 3: Leberpulversusp. + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0015	0,0013	0,0014	0,0011

Essigsäure zeigte eine erhebliche Hemmung der Katalase, sie vermochte die Katalasewirkung in 10%iger Lösung 6 Std. vollkommen auszuschalten; auch 5%ig beeinflußte sie die Katalase so stark, daß nach 6 Std. noch rund 97 % des H_2O_2 erhalten waren. Siehe Tabelle 8.

Tabelle 8.

Versuche mit Essigsäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Essigsäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	30 Min.	1 Std.	6 Std.
a) Hauptversuch: Leberpulversusp.	10 : 100	0,1046	0,1028	0,1040	0,1041
+ Essigsäure	5 : 100	0,1045	0,1021	0,0988	0,0981
+ H_2O_2	1 : 100	0,0406	0,0356	0,0172	0,0098
b) Kontrolle 1: Essigsäure	10 : 100	0,1036	0,1052	0,1054	0,1034
	5 : 100	0,1032	0,1048	0,1058	0,1027
+ H_2O_2 ohne Leberpulversusp.	1 : 100	0,1048	0,1046	0,1042	0,1034
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1035	0,1038	0,1032	0,1042
d) Kontrolle 3: Leberpulversusp. + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0012	0,0012	0,0010	0,0008

Die stärkste Hemmung der Katalase bewirkte außer dem Natriumazid die Ameisensäure. Bei einer Ameisensäure-Konzentration von 1:100 konnte ich nach einer Einwirkungszeit von 1 Std. das gesamte ursprünglich zugesetzte H_2O_2 wiederfinden. Auch bei längerem Verweilen im Wasserbad war die Abnahme des H_2O_2-Gehaltes sehr gering. Nach 5 Std. waren bei obiger Konzentration immer noch 98 % des H_2O_2 unzerstört. Bis zu einer Konzentration von 1:1500 war die Hemmung der Katalase noch beträchtlich. Bei weiterer Abnahme der Ameisensäure-Konzentrationen bis 1 : 5000 war die hemmende Wirkung auf die Katalase immer noch beträchtlich. Die näheren Angaben sind in Tabelle 9 enthalten.

Tabelle 9.

Versuche mit Ameisensäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Ameisensäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 Std.	5 Std.
a) Hauptversuch: Leberpulversusp. + Ameisensäure + H_2O_2	10 : 100	0,1064	0,1074	—	—	—
	5 : 100	0,1019	0,1025	—	—	—
	1 : 100	0,1021	0,1019	0,1025	0,1028	0,0988
	1 : 250	0,1022	0,1008	—	—	—
	1 : 500	0,1016	0,0944	0,1047	0,1003	0,0939
	1 : 1 000	0,0997	0,1008	0,0996	0,0896	0,0783
	1 : 1 500	0,0989	0,0926	0,0894	0,0810	0,0793
	1 : 2 000	0,0976	0,0827	0,0579	—	—
	1 : 5 000	0,0789	0,0605	—	—	—
b) Kontrolle 1: Ameisensäure + H_2O_2 ohne Leberpulversusp.	10 : 100	0,1045	0,1039	—	—	—
	5 : 100	0,1055	0,1053	—	—	—
	1 : 100	0,1039	0,1028	0,1053	0,1019	0,1036
	1 : 250	0,1043	0,1065	—	—	—
	1 : 500	0,1038	0,1036	0,1064	0,1053	0,1021
	1 : 1 000	0,1064	0,1053	0,1050	0,1061	0,1028
	1 : 1 500	0,1043	0,1070	0,1038	0,1055	0,1016
	1 : 2 000	0,1052	0,1042	0,1027	—	—
	1 : 5 000	0,1042	0,1045	—	—	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1039	0,1061	0,1058	0,1044	0,1063
d) Kontrolle 3: Leberpulversusp. + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0008	0,0008	0,0009	0,0008	0,0008

4. Hemmende Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Katalase des Speichels.

Zu diesen Untersuchungen, die aus den in der Einleitung angeführten Gründen von besonderer Bedeutung sein mußten, wurden in erster Linie die in den Versuchen mit Blut und Leberkatalase als katalytisch stark hemmend erkannten Pharmaka herangezogen.

Zunächst kam es darauf an, festzustellen, welche Speichelkonzentration bezüglich ihres Katalasegehaltes annähernd dem Katalasegehalt von Blut und Leberpulver entsprach. Dabei wurde gefunden, daß der

Gehalt an Katalase im Speichel bei verschiedenen Versuchspersonen starke Schwankungen zeigte. Auch bei ein und derselben Versuchsperson wurden starke Unterschiede im Katalasegehalt festgestellt. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß der dünnflüssige (seröse) Speichel reicher an Katalase ist als der dickflüssige (muköse). Um einen annähernd einheitlichen Wert zu erhalten, habe ich den Speichel von mehreren Versuchspersonen gemischt und im Verhältnis 40 : 100 mit Aqua destillata verdünnt. Selbstverständlich wurde für eine Versuchsreihe stets die gleiche Speichellösung benutzt, damit gleicher Katalasegehalt gewährleistet war.

Als erstes Pharmakon wurde das Natriumazid in seiner Wirksamkeit auf die Katalase des Speichels geprüft. Dabei zeigte sich auch hier, daß zwischen NaN_3 und H_2O_2 eine Reaktion stattfindet (Kontrolle 1 Tabelle 10). Bei einer NaN_3-Konzentration von 0,2 % war nach 8 Std. noch die ganze zugesetzte H_2O_2-Menge unzerstört vorhanden. Siehe Tabelle 10.

Tabelle 10.

Versuche mit Natriumazid.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	NaN_3-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g% nach einer Einwirkungszeit von 30 Min.	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.
a) Hauptversuch: Speichel + NaN_3 + H_2O_2	1 . 500	0,1027	0,1008	0,1035	0,1032	0,1061
	1 . 5000	0,1005	0,1000	0,0984	0,0916	0,0867
b) Kontrolle 1: NaN_3 + H_2O_2 ohne Speichel	1 : 500	0,0438	0,0465	0,0327	0,0208	0,0010
	1 : 5000	0,0927	0,0912	0,0893	0,0827	0,0803
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1063	0,1006	0,0998	0,0999	0,1008
d) Kontrolle 3: Speichel + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0017	0,0018	0,0009	0,0007	0,0006

Mit Essigsäure konnte auch bei den Versuchen mit Speichel eine weitgehende Hemmung der Katalase erzielt werden. Die Essigsäure konnte 1%ig die Katalase noch so stark hemmen, daß nach 5 Std. die ganze H_2O_2-Menge erhalten war. Siehe Tabelle 11.

Tabelle 11.

Versuche mit Essigsäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Essigsäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach einer Einwirkungszeit von 15 Min.	30 Min.	1 Std.	5 Std.
a) Hauptversuch: Speichel + Essigsäure + H_2O_2	10 : 100	0,1116	0,1088	0,1079	0,1037
	5 : 100	0,1061	0,1079	0,1073	0,1060
	1 : 100	0,1093	0,1066	0,1043	0,1031
b) Kontrolle 1: Essigsäure + H_2O_2 ohne Speichel	10 : 100	0,1036	0,1052	0,1054	0,1034
	5 : 100	0,1032	0,1036	0,1050	0,1027
	1 : 100	0,1048	0,1046	0,1042	0,1034
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1132	0,1117	0,1098	0,1116
d) Kontrolle 3: Speichel + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0012	0,0012	0,0010	0,0008

Zuletzt untersuchte ich die Ameisensäure. Da diese bei den Versuchen mit Blut und Leberkatalase sehr gute Hemmung gezeigt hatte, wurden auch mit Speichel Versuche in größerem Umfang angestellt. Bis zu 0,02 % Ameisensäure-Konzentration konnte ich nach einer Stunde noch eine fast vollständige Hemmung der Katalase feststellen. Die Einzelheiten dieser Versuchsreihe sind aus Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12.

Versuche mit Ameisensäure.

Hauptversuch und 3 Kontrollen	Ameisensäure-Konzentr.	H_2O_2-Gehalt der Versuchsproben in g % nach einer Einwirkungszeit von 15 Min.	30 Min.	1 Std.	5 Std.
a) Hauptversuch: Speichel + Ameisensäure + H_2O_2	5 : 100	0,1117	0,1064	—	—
	1 : 100	0,1119	0,1091	0,1079	0,1063
	1 : 250	0,1109	0,1073	—	—
	1 : 500	0,1113	0,1096	0,1059	0,1036
	1 : 1000	0,1056	0,1088	0,1027	0,1018
	1 : 1500	0,1083	0,1100	0,1076	0,1054
	1 : 2000	0,1073	0,1099	0,1084	—
	1 : 5000	0,1039	0,1091	0,1050	—
b) Kontrolle 1: Ameisensäure + H_2O_2 ohne Speichel	5 : 100	0,1142	0,1125	—	—
	1 : 100	0,1134	0,1123	0,1114	0,1102
	1 : 250	0,1128	0,1126	—	—
	1 : 500	0,1130	0,1119	0,1115	0,1098
	1 : 1000	0,1138	0,1124	0,1092	0,1093
	1 : 1500	0,1136	0,1116	0,1087	0,1081
	1 : 2000	0,1127	0,1109	0,1083	—
	1 : 5000	0,1121	0,1103	0,1085	—
c) Kontrolle 2: H_2O_2 allein (Durchschnittswerte)	—	0,1132	0,1117	0,1094	0,1063
d) Kontrolle 3: Speichel + H_2O_2 (Durchschnittswerte)	—	0,0029	0,0014	0,0016	0,0016

III. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE TOXIZITÄT VON NATRIUMAZID.

Da Bornemann die therapeutische Verwendung von Natriumazid wegen seiner Giftigkeit ablehnte, schien es mir notwendig, die Toxizität von Natriumazid zu untersuchen.

Die Toxizität des NaN_3 wurde an Kaulquappen, Fröschen und Mäusen geprüft.

1. Kaulquappen.

Die Kaulquappen von Rana esculenta setzte ich in Schälchen mit je 20 ccm Natriumazidlösung von verschiedenen Konzentrationen ein.

Zuerst wurde eine 10prozentige NaN_3-Lösung in Aqua destillata angesetzt. Aus dieser Stammlösung wurden die übrigen Konzentrationen von NaN_3 durch Verdünnen mit Leitungswasser von 20° C hergestellt und zu je 20 ccm in kleine Glasschälchen gebracht, in welche dann je ein Tier eingesetzt wurde. Die einzelnen Tiere habe ich dauernd beobachtet.

Bei allen Tieren, die überhaupt noch Vergiftungserscheinungen zeigten, war auffallend, daß die Kiemen stark aufgetrieben und blutüberfüllt waren. Es traten krampfartige Erscheinungen auf, dann waren Störungen der Körperhaltung zu beobachten (Seitenlage, Rückenlage), kurz danach waren die Tiere vollständig gelähmt. Nach Eintritt der Lähmung brachte ich die Tiere sofort in reines Leitungswasser von 20° C und stellte fest, ob sich die Tiere erholten.

Im folgenden seien die Beobachtungen kurz erwähnt:

Natriumazid 1 :100, 1 : 250 und 1 : 500 lähmten die Tiere schon nach 15 Minuten. Die Kaulquappen erholten sich nach Einwirkung dieser Konzentrationen nicht mehr.

NaN_3-Konzentrationen 1 : 750, 1 : 1000, 1 : 1500, 1 : 6000, 1 : 7000 und 1 : 8000 lähmten innerhalb von 17 Min. bis 2 Std. Die Tiere erholten sich aber, wenn sie gleich nach Eintritt der Lähmung wieder in Leitungswasser gebracht wurden, innerhalb von 52 Min. bis $2^1/_2$ Std.

Die Tiere, die in NaN_3-Lösungen 1 : 9000, 1 : 10 000, 1 : 20 000 und 1 : 50 000 eingesetzt waren, zeigten nach 48 Std. keinerlei Vergiftungserscheinungen.

2. Frösche.

Am Frosch (Rana temporaria und Rana esculenta) im Gewicht von etwa 30 g wurden 2 verschiedene Lösungen[9]) von NaN_3 in Kaltblüter-Ringerlösung ohne $NaHCO_3$ geprüft. Die Lösungen wurden den Fröschen in verschiedener Menge in den Bauchlymphsack gespritzt.

Bis zu 0.02 g NaN_3 pro kg Frosch bewirkten keine Vergiftungserscheinungen. Nach Einspritzung von 0.04 g NaN_3 pro kg Frosch beobachtete ich nach einer Stunde Krämpfe, nach 1 Std. 15 Min. Lähmung und nach rund 3 Stunden den Tod der Tiere.

Bei der Sektion ergab sich systolischer Herzstillstand. Die Herzkammer war vollkommen zusammengezogen und blutleer, während die Vorhöfe stark gebläht und blaurot gefärbt waren. Bei den männlichen Wasserfröschen waren die Schallblasen aufgebläht.

3. Mäuse.

Die Giftigkeit von NaN_3 für Mäuse wird durch die folgenden, aus bisher unveröffentlichten Untersuchungen von Herrn Professor Geßner stammenden Werte, festgesetzt:

Subkutan: D. l. m. = 0,04 — 0,05 g NaN_3/kg Maus

Intravenös: D. l. m. = 0,01 — 0,015 g NaN_3/kg Maus

Es ergibt sich somit, daß NaN_3 eine erhebliche Toxizität für Kaulquappen, Frösche und Mäuse besitzt. Andererseits ist die Giftigkeit des NaN_3 nicht so groß, daß eine therapeutische Verwendung als Zusatz zu H_2O_2-Lösungen nicht in Frage kommen könnte, zumal nach den Untersuchungen von Bornemann und mir schon der Zusatz von 0,1 % NaN_3 genügt, um den gewünschten Zweck der Katalasehemmung und damit der Stabilisierung der aktiv oxydierenden Wirkung des H_2O_2 zu erreichen. Es fragt sich jedoch, ob man auf das Natriumazid zurückgreifen muß, nachdem ich weniger giftige Substanzen wie Ameisensäure und Essigsäure als stark katalasehemmend gefunden habe.

IV. BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE.

Die gestellte Aufgabe konnte insofern gelöst werden, als es gelungen ist, außer dem von Bornemann bereits als katalasehemmend erkannten Natriumazid weitere Pharmaka zu finden, die in therapeutisch anwendbarer Verdünnung noch eine starke Hemmung der Katalase bewirken.

[9]) Es wurden Lösungen von 1 : 100 und 1 : 1000 verwendet.

Die Versuche, die mit Blut, Leberpulver und Speichel ausgeführt worden waren, haben ergeben, daß einige Substanzen, die bereits als Arzneimittel verwendet werden (Pyramidon, Antipyrin, Acetanilid, Phenacetin usw.) keine oder nur ganz geringe Hemmung der Katalase bewirken. Auch eine Reihe anderer, verschiedenartiger Pharmaka war wirkungslos oder hatte nur eine mäßig hemmende Wirkung auf die Katalase.

Als gut wirksam erwiesen sich dagegen mehrere organische Säuren der aliphatischen Reihe. Schon die Bernsteinsäure und die Propionsäure vermochten die Katalase gut zu hemmen.

Noch besser wirksam war die Essigsäure. Diese konnte die Katalase so stark hemmen, daß in 5%iger Lösung nach 6 Stunden noch 85 % (Blut), bzw. 98 % (Leberpulver), bzw. in 1%iger Lösung nach 5 Std. noch 100% (Speichel) der zugesetzten H_2O_2-Menge erhalten blieben.

Die beste Wirkung ergab die Ameisensäure. Aus den Versuchen ist zu ersehen, daß diese gesättigte Fettsäure die Katalase fast ebenso gut zu hemmen vermag wie das Natriumazid. Ein Vergleich soll dies zeigen:

Natriumazid 1:1500
30 Min. Wasserbad = 95 % der H_2O_2-Menge erhalten
Ameisensäure 1:1500
30 Min. Wasserbad = 86 % der H_2O_2-Menge erhalten

Aber nicht nur in den kurzen Zeiten sind die Vergleichswerte gut, auch bei den langen Beobachtungszeiten ergeben sich sehr günstige Werte:

Natriumazid 1:1500
5 Std. Wasserbad = 89 % der H_2O_2-Menge erhalten
Ameisensäure 1:1500
5 Std. Wasserbad = 77 % der H_2O_2-Menge erhalten.

Es erhebt sich nun die Frage, ob man für die therapeutische Verwendung als Zusatz zu H_2O_2 zwecks Stabilisierung gegen die katalytische Zersetzung Natriumazid oder Ameisen- bzw. Essigsäure verwenden soll.

Zweifellos hat Natriumazid die stärkste katalasehemmende Wirkung. Es ist auch, wie die Untersuchungen im Abschnitt III gezeigt haben, entgegen der Befürchtung von Bornemann die Giftigkeit von Natriumazid nicht so groß, daß sie einer therapeutischen Verwendung geringer NaN_3-Konzentrationen im Wege stünde. Dagegen hat sich bei meinen Untersuchungen (siehe Seite 14) ein anderes Moment ergeben, das die Verwendung von Natriumazid zu dem gewünschten Zweck praktisch ausschließt. Es ist dies die Bornemann entgangene Tatsache, daß NaN_3 durch H_2O_2 oxydativ zerstört wird. Aus diesem Grunde dürfte von der Verwendung von Natriumazid abzusehen und an dessen Stelle die Ameisen- bzw. Essigsäure zu empfehlen sein. Von der Essigsäure müßte allerdings mindestens ein 5%iger Zusatz verwendet werden, während von der Ameisensäure bereits 0,1 %

bis 0,2 % als Zusatz zu 0,1%igen H_2O_2-Lösungen genügen würde. Da zu Mundspül- und Gurgelzwecken das Hydrogenium peroxydatum solutum mit 3% H_2O_2-Gehalt mindestens 10fach verdünnt (1 Teelöffel — 1 Eßlöffel H_2O_2 auf 1 Glas Wasser) verwendet wird, würde ein Zusatz von 1 % Ameisensäure bzw. 5 — 10 % Essigsäure zum 3%igen H_2O_2 genügen, um die gewünschte Stabilisierung gegenüber der Katalase zu erzielen.

V. ZUSAMMENFASSUNG.

Es wurde untersucht, inwieweit verschiedene Pharmaka in der Lage sind, die Zerstörung des H_2O_2 durch die Katalase des Blutes, der Leber und des Speichels zu verhindern oder für eine längere Zeit auszuschalten.

Keine Hemmung der Katalase bewirkten unter den von mir untersuchten Pharmaka: Harnstoff, Glykokoll, Traubenzucker, Coffeinum-Natrium salicylicum, Acetanilid, Antipyrin, Phenacetin, Thiodiglykolsaures Calcium, Kaliumacetat und Natriumfluorid. Nach einer Beobachtungszeit von nur 5 Minuten war bei allen diesen Pharmaka praktisch das ganze zugesetzte H_2O_2 katalytisch zersetzt.

Eine geringe bis mäßige Hemmung der Katalase bewirkten die Pharmaka: Rhodanammonium, Formaldehyd, Acetaldehyd, Cystein, Kaliumchlorat, Anaesthesin, Natriumnitrat, Natriumphosphat, Borax, Bernsteinsaures Natrium, Pyramidon, Benzaldehyd, Rivanol und Azorhodan.

Eine starke Hemmung der Katalase bewirkten außer dem Natriumazid, das selbst in sehr großen Verdünnungen noch eine beträchtliche Hemmung der Katalase zeigte, mehrere organische Säuren: Bernsteinsäure und Propionsäure konnten die Katalasewirkung schon weitgehend ausschalten. Essigsäure war in der Wirkung noch erheblich besser. Ameisensäure zeigte eine sehr starke, dem Natriumazid nahekommende hemmende Wirkung auf die Katalase von Blut und Leberpulver und Speichel.

Es wurden die Gründe besprochen, die zur Ablehnung von Natriumazid und zur Empfehlung der Ameisensäure bzw. der Essigsäure als Zusatz zu H_2O_2-Lösungen zwecks Stabilisierung gegen die katalytische Zersetzung geführt haben.

Am Schluß der Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. med. O. Geßner für die freundliche Überlassung des Themas und die stets bereitwillige Förderung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

An dieser Stelle möchte ich ferner auch der technischen Assistentin, Fräulein M. v. Wichdorff, für die Unterstützung bei den chemischen Analysen bestens danken.

LEBENSLAUF.

Am 11. September 1905 wurde ich, Ferdinand Stabinger, als Sohn des Professor Ferdinand Stabinger und seiner Ehefrau Johanna, geb. Moldan in Oberalm/Hallein (Ostmark) geboren. In Innsbruck besuchte ich die Volksschule und die Oberrealschule, an der ich am 22. Februar 1929 die Reifeprüfung bestand. Anschließend studierte ich an der Universität Innsbruck Medizin. Wegen Betätigung in der NSDAP. wurde ich 1934 von sämtlichen österreichischen Hochschulen relegiert. 1935 begann ich an der Universität Halle das Studium der Zahnheilkunde. Am 12. Juli 1937 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung ab und am 13. Juli 1939 bestand ich die zahnärztliche Prüfung. Von Februar bis Mitte Juli 1940 war ich am Pharmakologischen Institut der Universität Halle mit der Durchführung der vorstehenden Arbeit beschäftigt.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätte Halle (Saale), Dölauer Straße 31
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen